

Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Anna Sowa-Staszczak, Agnieszka Stefańska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym

Diagnosis and treatment of patients with endocrine pancreatic cancer, including cases of mixed adenoneuroendocrine origin

Adres do korespondencji:

Prof. UJ dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk
Katedra i Klinika Endokrynologii UJCM
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
Tel.: +48 (12) 424 75 00
Faks: +48 (12) 424 73 99
e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokryne trzustki (PNT) należą do grupy neuroendokrynnych guzów (NET) przewodu pokarmowego (guzy żółtkowo-jelitowo-trzustkowe, GEP-NET). Są one rzadkimi nowotworami, jednak w ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania. Poza przypadkami o mieszanym utkaniu histologicznym, w których komponenta egzokrynną nowotworu jest czynnikiem prognostycznym i warunkuje również wybór metody leczenia, przebieg guzów neuroendokrynnych trzustki jest zwykle mniej agresywny niż raka gruczołowego trzustki. Rokowanie w dużej mierze zależy jednak od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Stąd ogromny nacisk kładzie się na rozwój metod stosowanych w diagnostyce guzów neuroendokrynnych — zarówno diagnostyce histopatologicznej i immunohistochemicznej, jak i biochemicznej i obrazowej (obrazowanie anatomiczne oraz metaboliczne), ponieważ właściwe rozpoznanie histopatologiczne oraz ocena stopnia zaawansowania choroby warunkują dalsze decyzje terapeutyczne. Postęp widoczny jest również w zakresie metod terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do wykorzystania charakterystycznych cech komórek guzów neuroendokrynnych, takich jak ekspresja receptorów somatostatynowych. Obiecujące są również wyniki kolejnych badań klinicznych z zastosowaniem leczenia celowanego, ukierunkowanego w głównej mierze na hamowanie angiogenezy nowotworowej, indukcję apoptozy oraz hamowanie proliferacji komórek guza, jak również nowych schematów chemioterapii systemowej. Jest to bardzo istotne szczególnie dla pacjentów, u których rozpoznanie nowotworu neuroendokrynnego trzustki nastąpiło w momencie, kiedy — ze względu na nieresekcyjny charakter ogniska pierwotnego lub rozsiew nowotworowy — leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie przynosi spodziewanych rezultatów.

Słowa kluczowe: guzy neuroendokryne trzustki, analogi somatostatyny, radioterapia izotopowa, terapia celowana

ABSTRACT

Pancreatic neuroendocrine tumours (PNT) belong to the group of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET). Pancreatic neuroendocrine tumours are relatively rare tumours, but recently their incidence has been increasing. Except the mixed adenoneuroendocrine carcinoma, where the exocrine part is the prognostic factor and also determines the treatment method, PNT have usually better prognosis than adenocarcinoma of the pancreas. But prognosis depends mainly on the stage of the disease at the time of diagnosis. Therefore the diagnostic methods — histopathological, immunohistochemical, biochemical and imaging (both anatomical and metabolic) are still improving. The proper diagnosis and staging of the disease determine further decisions on therapeutic options. We can observe also the improvement of treatment methods used in case of PNT. This is visible in the field of use of characteristic

features of neuroendocrine cells such as somatostatin receptors' expression. Promising are also the results of clinical trials with new agents — inhibitors of angiogenesis and proliferation of the tumour cells (targeted therapy) and new schemes of systemic chemotherapy. This development is particularly important in the cases where the diagnosis is made at the advanced stages of the disease and due to inoperable primary tumour and/or dissemination of the process surgical treatment is not possible or the effect of this treatment is worse than expected.

Key words: pancreatic neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide therapy, targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 2: 49–57

Wstęp

Guzy neuroendokrynne trzustki (PNT, *pancreatic neuroendocrine tumours*) należą do grupy neuroendokrynnych guzów (NET, *neuroendocrine tumours*) przewodu pokarmowego [guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*)] [1–3]. Pochodzą one z komórek wysp trzustkowych Langerhansa tworzących część endokrynną narządu i stąd ich dawna nazwa „wyspiaki” (*insuloma*) [1–3].

Epidemiologia

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, w tym guzy neuroendokrynne trzustki, są rzadkimi nowotworami, jednak w ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania [1–8]. Według danych amerykańskich *National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results* (NCI SEER) częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000 [1–8]. Szacuje się, że w 2011 roku liczba nowych przypadków GEP-NET może wynieść około 18 000 [1–8]. Rosnąca częstość występowania guzów neuroendokrynnych niesie za sobą konieczność usprawnienia metod diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie nowotworów.

Guzy neuroendokrynne trzustki stanowią 2–10% nowotworów trzustki [2, 4, 8]. Dominującymi zmianami są nieczynne hormonalnie guzy trzustki, które mogą stanowić nawet 80% wszystkich PNT trzustki [1, 2, 4, 9, 10]. Pomimo braku objawów klinicznych znaczna część tych guzów wydziela hormony i neurotransmitery, w tym stosunkowo często polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*), jednak w ilościach niewystarczających do wywołania objawów klinicznych [2]. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie, w związku z brakiem lub późnym pojawianiem się objawów klinicznych, rozpoznanie często następuje przy znacznym zaawansowaniu procesu nowotworowego — 5-letnie przeżycie wynosi 30–63%, agresywne leczenie chorych z przerzutami do wątroby zwiększa 5-letnie przeżycie do 63–82% [2, 11]. Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęstszy jest guz wydzielający insulinę (*insulinoma*), stanowiący około

25% przypadków PNT. Guzy typu *insulinoma* w 90% są guzami o łagodnym przebiegu, w około 10% przypadków są to guzy mnogie, najczęściej są one wówczas skojarzone z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia 1*) [2]. Kolejny pod względem częstości jest, najczęściej złośliwy, guz wydzielający gastrynę (*gastrinoma*) — 15% przypadków PNT [1, 2, 4, 9, 10]. Objawy nadmiernej sekrecji gastryny określa się jako zespół Zollingera-Ellisona [2]. Zmiany przerzutowe w wątrobie (stwierdzane u około 25% pacjentów w momencie rozpoznania choroby) są istotnym czynnikiem prognostycznym — 10-letnie przeżycie u chorych bez przerzutów wynosi 90–100%, a u pacjentów z przerzutami 10–20% [2]. Rzadziej występują guzy wydzielające: wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), serotoninę, glukagon czy somatostatynę [1, 2, 4, 9, 10]. W przypadku rzadko występujących hormonalnie czynnych guzów trzustki 5-letnie przeżycie dla pacjentów bez przerzutów odległych wynosi 80%, a w przypadku obecności przerzutów — 29% [2].

Klasyfikacja

Do 2000 roku nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego określano wspólnym terminem „rako-wiak” (*carcinoid*). Obecnie funkcjonujące klasyfikacje opierają się na ocenie trzech podstawowych parametrów:

- typu guza;
- stopnia dojrzałości (G);
- stopnia zaawansowania pTNM [1–3].

Wymienione parametry są czynnikami prognostycznymi guzów neuroendokrynnych, w tym NET trzustki, i stały się podstawą opracowania amerykańskich, europejskich oraz polskich wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów z guzami neuroendokrynnymi [1–3, 12–19].

Typ guza (klasyfikacja WHO)

W 2000 roku wprowadzono łączącą anatomiczno-kliniczno-patologiczne i czynnościowe cechy guzów klasy-

fikację Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) guzów neuroendokrynnych [1–3, 19].

Klasyfikacja WHO z 2000 roku wyróżnia następujące typy NET [1–3, 19]:

1. Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (WDET, *well differentiated endocrine tumour*).
2. Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (WDEC, *well differentiated endocrine carcinoma*).
3. Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny (PDEC, *poorly differentiated endocrine carcinoma*).
4. Rak mieszany egzokryny-endokryny (MEEC, *mixed exocrine-endocrine carcinoma*).
5. Zmiany guzopodobne (TLL, *tumour-like lesions*).

W 2010 roku powyższą klasyfikację zmodyfikowano i obecnie wyróżnia się [1–3, 20]:

1. Guz neuroendokryny G1 (NET G1).
2. Guz neuroendokryny G2 (NET G2).
3. Rak neuroendokryny, typ wielko- lub drobnokomórkowy (NEC, *large cell or small cell type neuroendocrine carcinoma*).
4. Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MA-NEC, *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*).
5. Zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe (*hyperplastic and preneoplastic lesions*).

Należy zaznaczyć, że w przypadku raków trzustki o utkaniu mieszanym (egzokryny-endokrynym) decydujące znaczenie przy ustalaniu dalszego postępowania u chorego, w tym wyboru metody leczenia, ma komponenta egzokryny i to ona również jest czynnikiem prognostycznym w tym typie nowotworów [1–3].

Stopień dojrzałości (G)

Kolejną cechą o wartości prognostycznej w leczeniu chorych z NET jest ocena stopnia histologicznej dojrzałości, który jest niezależnym parametrem pozwalającym na podział guzów neuroendokrynnych na trzy grupy — o niskiej, średniej i wysokiej złośliwości [3, 23]. Oceny tej dokonuje się na podstawie liczby figur podziału liczonych w 10 dużych polach widzenia (dpw) oraz indeksu proliferacyjnego Ki67 badanego ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1 [3]. Guzy o stopniu dojrzałości histologicznej G1 to takie, w których komórkach liczba figur podziału wynosi poniżej 2 na 10 dpw lub Ki67 jest równa się 2%, o stopniu G2 mówi się, gdy liczba figur podziału wynosi 2–10/10 dpw lub Ki67 wynosi 3–20%, natomiast o stopniu G3 wówczas, gdy liczba figur podziału wynosi powyżej 20/10 dpw lub Ki67 — powyżej 20% [3, 23]. Guzy o stopniu dojrzałości histologicznej G1 oraz G2 są guzami wysoko zróżnicowanymi, natomiast guzy o stopniu G3 są nisko zróżnicowane — podział ten ma ogromne znaczenie kliniczne ze względu na rokowanie oraz wybór metody leczenia pacjentów z NET [3, 23].

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (pTNM)

Obecnie istnieją dwie klasyfikacje stopnia zaawansowania TNM guzów neuroendokrynnych — europejska, opracowana w latach 2006 i 2007 przez grupę ekspertów europejskich (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) oraz amerykańska opracowana w 2009 roku w ramach nowego, siódmego wydania klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) [1–3, 21–24]. Zarówno według ENETS, jak i AJCC/UICC cecha T1 to guz ograniczony do trzustki o wielkości poniżej 2 cm, T2 — guz ograniczony do trzustki o wielkości 2–4 cm (ENETS), powyżej 2 cm (AJCC/UICC), T3 — według ENETS — guz ograniczony do trzustki, wielkości powyżej 4 cm lub naciekający dwunastnicę albo przewód żółciowy, według AJCC/UICC — guz naciekający tkanki okołotrzustkowe bez inwazji do głównych pni naczyniowych (pnia trzewnego, tętnicy kręzkowej górnej). Różnice dotyczą tym samym również cechy T4 — według ENETS jest to naciekanie przylegających narządów lub dużych naczyń, według AJCC/UICC — naciekanie dużych naczyń [3, 21–26].

Diagnostyka

Diagnostyka histopatologiczna

Właściwe rozpoznanie histopatologiczne ma kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania [2]. Badanie histopatologiczne materiału operacyjnego powinno zawierać następujące informacje [1–3, 22]:

- lokalizacja guza;
- wielkość guza (trzy wymiary);
- obecność nietypowych cech histologicznych (komórki onkocytarne, komórki jasne, utkanie gruczołowe);
- wieloogniskowość zmian;
- ocena stopnia dojrzałości (G);
- ocena stopnia zaawansowania pTNM;
- ocena typu NET według klasyfikacji WHO 2010;
- ocena angioinwazji;
- ocena naciekania pni nerwowych;
- ocena marginesów operacyjnych.

Poza podstawowym badaniem histopatologicznym należy również przeprowadzić ocenę immunohistochemiczną [1–3, 22].

Minimalny zakres badań immunohistochemicznych obejmuje:

- ocenę ekspresji markerów NET:
 - a) synaptofizyny — białka błonowego obecnego we wszystkich zdrowych i nowotworowych komórkach neuroendokrynnych,

- b) chromograniny A (CgA) — zlokalizowanej w cytoplazmie w ziarnistościach sekrecyjnych;
- immunohistochemiczną ocenę aktywności proliferacyjnej — Ki67/MIB1.

Rozszerzony zakres badań immunohistochemicznych obejmuje:

- badanie ekspresji hormonów: insuliny, gastryny, serotoniny i innych w przypadku objawów czynności hormonalnej guza i/lub w przypadku obecności przerzutów do wątroby, węzłów chłonnych przy nieznanym punkcie wyjścia nowotworu;
- ocenę stopnia ekspresji i typu receptorów somatostatynowych (ss);
- ocenę angioinwazji z użyciem markerów naczyniowych.

Diagnostyka biochemiczna

W przypadku czynnych hormonalnie guzów trzustki diagnostyka biochemiczna polega w głównej mierze na oznaczeniu, na podstawie występujących u chorego objawów, stężenia we krwi wydzielanego przez guz hormonu (insuliny, gastryny, glukagonu, VIP, somatostatyny) [2]. W części przypadków konieczne jest również wykonanie dodatkowych testów czynnościowych, takich jak 72-godzinna próba głodowa z oznaczeniem glikemii, insulinemii, stężenia C-peptydu oraz proinsuliny w przypadku podejrzenia guza typu *insulinoma*, lub testu sekretynowego w przypadku podejrzenia *gastrinoma* [2]. W przypadku nieczynnych hormonalnie guzów trzustki przydatne może być oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA), która jest markerem większości guzów neuroendokrynnych [2, 4]. Pomocne jest również oznaczanie podstawowego i stymulowanego posiłkiem stężenia polipeptydu trzustkowego (PP) [2]. W diagnostyce guzów nieczynnych hormonalnie zaleca się ponadto oznaczenie stężenia neuronospecyficznej enolazy (NSE, *neuron specific enolase*) oraz podjednostki alfa i beta gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*) [2]. W przypadku nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynnych trzustki stężenia chromograniny A oraz specyficznych hormonów są zwykle prawidłowe, jako marker guza można wykorzystać wówczas NSE [2].

Diagnostyka lokalizacyjna

Ultrasonografia

Obrazowanie ultrasonograficzne obejmuje:

- badanie konwencjonalne — w przypadku małych guzów (*insulinoma*, *gastrinoma*) czułość tej metody jest stosunkowo mała, zależna od doświadczenia ośrodka — 19–70% [2, 27–29];
- endoskopową ultrasonografię (EUS, *endoscopic ultrasound*) — podstawowe narzędzie w diagnostyce przedoperacyjnej. W przypadku małych guzów (*insu-*

linoma) czułość badania wynosi 94% i jest mniejsza w przypadku lokalizacji guza w ogonie trzustki — 60% [2, 30]. Badanie umożliwia przedoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania choroby (*staging*) [2], różnicowanie raków trzustki od NET oraz guzów czynnych od nieczynnych hormonalnie [2, 31], umożliwia przeprowadzenie biopsji aspiracyjnej (BAC) przez ścianę żołądka [2, 32], możliwe jest również wykonanie EUS z użyciem środków kontrastowych [2, 33];

- wewnątrznaczyniową endoskopową ultrasonografię (IDUS, *intraductal ultrasonography*) — może przewyższać EUS w diagnostyce PNT [2];
- śródoperacyjne badanie USG (IOUS, *intraoperative ultrasound*) — czułość badania w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi 97%. Badanie pozwala również na wykrywanie zmian wieloogniskowych oraz przerzutów do wątroby. Można je także wykonywać podczas zabiegów laparoskopowych [2, 34].

Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) mają znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby (*staging*) i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, w ocenie lokalizacji i operacyjności zmiany pierwotnej, umożliwiając także przeprowadzenie BAC zmiany [2, 35].

Diagnostyka radioizotopowa

— scyntygrafia receptorów somatostatynowych, pozytonowa tomografia emisyjna

Guzy neuroendokrynnne, w tym guzy trzustki, charakteryzują się zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych na powierzchni swoich komórek [2, 35–45]. Na komórkach większości guzów obecne są receptory typu 1, 2 oraz 5, typ 2a stwierdza się w przypadku 80–100% guzów neuroendokrynnnych (w przypadku *gastrinoma* — 100%, *insulinoma* — 70%) [2, 35–45]. Receptory typu 3 i 4 stwierdza się rzadziej. Obecność receptorów somatostatynowych na komórkach guzów stwarza możliwości zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne [2, 35–45]. Czułość diagnostyczna scyntygrafii z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) w przedoperacyjnej diagnostyce guzów neuroendokrynnnych szacuje się na 68–77%, w odniesieniu do guzów typu *gastrinoma* czy *glucagonoma* wynosi ona 100%, natomiast *insulinoma* — 61% [2, 35–45]. Śródoperacyjna detekcja NET przy użyciu sondy izotopowej (RGS, *radioguided surgery*) osiąga czułość rzędu 94% [2, 46–49]. Wynik badania scyntygraficznego zależy zarówno od ekspresji receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek guza, jak i od wyboru odpowiedniej pochodnej somatostatyny — obecnie stosowane znakowane technetem analogi somatostatyny to ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide (^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC)

oraz ^{99m}Tc -[^{99m}Tc -EDDA/HYNIC]octreotate [2, 35–45]. Badanie scyntygraficzne często pozwala na wykrycie ognisk niewidocznych w innych badaniach obrazowych, jednak w celu dokładnej lokalizacji zmian konieczne jest zwykle nałożenie obrazów z badania scyntygraficznego oraz tomograficznego, co zwiększa czułość i swoistość diagnostyczną badania [2, 50].

Coraz większe zastosowanie w diagnostyce NET znajduje pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z użyciem analogów somatostatyny (DOTA-TOC, DOTA-NOC) znakowanych ^{68}Ga lub ^{64}Cu , natomiast badanie z użyciem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy wykorzystuje się w przypadku guzów neuroendokrynnych o niskim stopniu zróżnicowania i agresywnym przebiegu [2, 51–53]. Dążeniem radiofarmaceutów jest obecnie synteza nowych, bardziej selektywnych analogów somatostatyny, z wyższym powinowactwem do określonych receptorów, które można byłoby wykorzystać zarówno w badaniach scyntygraficznych, jak i w PET. Podejmuje się również próby stosowania innych niż analogi somatostatyny peptydów w diagnostyce radioizotopowej, jak na przykład wykorzystanie znakowanego (^{111}In lub ^{99m}Tc) analogu glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) w diagnostyce, często trudnych do wykrycia przy użyciu wymienionych powyżej metod, guzów typu *insulinoma* [54]. Próby zastosowania znakowanego ^{99m}Tc analogu GLP-1 ([Lys⁴⁰(AHX-HYNIC- ^{99m}Tc)NH₂]EXENDIN-4) w diagnostyce *insulinoma* prowadzi się również w Katedrze i Klinice Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Leczenie

Opisane powyżej metody diagnostyczne — diagnostyka histopatologiczna, biochemiczna oraz obrazowa — umożliwiają ustalenie rozpoznania, określenie lokalizacji zmiany pierwotnej i/lub zmian przerzutowych oraz stopnia zaawansowania procesu nowotworowego i pozwalają na dokonanie wyboru najbardziej optymalnej formy leczenia.

Cele leczenia

- Zalicza się do nich:
- kontrolę wzrostu guza;
 - zahamowanie sekrecji substancji bioaktywnych z następowym zmniejszeniem objawów klinicznych.

Leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne jest jedyną w pełni skuteczną metodą uwalniającą od choroby, a jego efektywność zależy od prawidłowej przed- i śródoperacyjnej lokalizacji guza. Leczenie chirurgiczne możliwe jest na każdym etapie zaawansowania choroby. W chorobie ogra-

niczonoj stwarza możliwość wyleczenia. Zakres zabiegu zależy od lokalizacji zmiany pierwotnej — w przypadku guzów głowy trzustki przeprowadza się zwykle resekcję trzustkowo-dwunastniczą, w przypadku guzów ogona trzustki — zabiegi dystalnej resekcji trzustki z usunięciem śledziony lub bez usunięcia, w przypadku guzów trzonu trzustki wielkości poniżej 2 cm — zabiegi enukleacji guza lub enukleacji w połączeniu z częściową resekcją trzustki [2, 55, 56]. W chorobie zaawansowanej natomiast stosowane paliatywne zabiegi cytoredukcyjne mogą prowadzić do zmniejszenia nasilenia objawów w guzach hormonalnie czynnych, jak również mogą spowodować wydłużenie czasu przeżycia [2, 55, 56]. W przypadku nieresekcyjnej choroby przerzutowej w części przypadków możliwe jest chirurgiczne leczenie zmian metastatycznych (najczęściej lokalizujących się w wątrobie) czy też chirurgiczne zabiegi paliatywne, takie jak zabiegi omijające czy wytwarzanie przetok odżywczych [2, 55, 56].

Bioterapia — analogi somatostatyny

Stosowanymi obecnie w guzach neuroendokrynnych, w tym guzach trzustki, długodziałającymi analogami somatostatyny są oktreotyd — dostępny w dawkach 10, 20 i 30 mg, podawany domięśniowo co 3–4 tygodnie oraz lanreotyd w dawkach 60, 90 i 120 mg podawany co 4–6 tygodni podskórnie. Analogi somatostatyny są lekami z wyboru w zakresie kontroli objawów wynikających z nadprodukcji hormonów, obniżają one stężenie biochemicznych markerów guzów w ponad 40% przypadków [2, 57, 58]. Leczenie preparatami długodziałającymi jest zwykle poprzedzane stosowaniem preparatu o krótszym czasie działania. Poza działaniem objawowym długodziałające analogi somatostatyny wykazują działanie niezależne od interakcji z receptorem somatostatynowym, takie jak hamowanie humoralnych czynników odpowiedzialnych za wzrost guza, hamowanie angiogenezy w obrębie guza, hamowanie proliferacji komórkowej oraz indukcję apoptozy, poprzez co biorą udział w hamowaniu wzrostu guza [57, 58]. Stabilizację wzrostu guza obserwuje się w około 60% przypadków pacjentów leczonych długodziałającymi analogami somatostatyny [57, 58]. W fazie badań klinicznych w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozostaje pasireotyd (SOM 230) — analog somatostatyny wykazujący powinowactwo do większej liczby receptorów somatostatynowych niż wymienione powyżej oktreotyd i lanreotyd [57, 59].

Radioterapia izotopowa

Radioterapia izotopowa (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) to celowana peptydowa terapia z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopem. Obecnie najczęściej wykorzystywanym w leczeniu analogiem somatostatyny jest

[Tyr3]octreotate (DOTA-TATE) znakowany ^{90}Y lub ^{177}Lu — drugi z wymienionych izotopów, ze względu na zasięg emitowanego promieniowania, stosuje się przede wszystkim w przypadku występowania niewielkich rozmiarów zmian przerzutowych w wątrobie [2, 35, 60, 61]. Do leczenia radioizotopowego kwalifikuje się pacjentów z rozsianym procesem nowotworowym lub w przypadku nieresekcyjności guza pierwotnego, w tym również chorych po nieradykalnym leczeniu chirurgicznym [2, 60–62]. Warunkiem koniecznym do zakwalifikowania pacjenta do radioterapii izotopowej jest stwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek guza i/lub zmian przerzutowych — jest to możliwe na podstawie wyniku badania immunohistochemicznego i/lub badania scyntygraficznego lub PET z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny [2, 60–62]. Istotne znaczenie przy kwalifikacji pacjenta do terapii mają wartości parametrów morfologii krwi obwodowej (liczba leukocytów powyżej 2500–3000/ μl , granulocytów powyżej 1500/ μl , płytek krwi powyżej 100 000/ μl oraz stężenie hemoglobiny powyżej 10 g/dl) oraz parametrów nerkowych (stężenie kreatyniny w surowicy krwi poniżej 170 $\mu\text{mol/l}$ oraz GFR powyżej 40 ml/min), co wiąże się z potencjalnymi powikłaniami stosowanej terapii [60–64]. Stabilizację przebiegu choroby obserwuje się u ponad 30% pacjentów, u których zastosowano radioterapię izotopową, regresję zmian nowotworowych stwierdza się u 30% do nawet 50% chorych [60–62]. Ograniczenie radioterapii izotopowej stanowi jej toksyczny wpływ na nerki oraz szpik kostny [63–65]. Obecnie najczęściej stosowaną metodą nefroprotekcji jest dożylna podaż aminokwasów, które ograniczają reabsorpcję znakowanego radioizotopem analogu somatostatyny w kanalikach proksymalnych [63–65]. Trwają badania nad innymi metodami nefroprotekcji, jak na przykład zastosowanie kolchicyny czy statyn, hamujących wychwyt białek w kanalikach proksymalnych, jednak obecnie nie mają one jeszcze zastosowania klinicznego [63, 64]. Kolejnym narzędziem krytycznym przy korzystaniu z radioterapii izotopowej jest szpik kostny. Obserwowane zmniejszenie stężenia leukocytów, hemoglobiny czy płytek krwi jest najczęściej przejściowe, jednakże odnotowywano również nieliczne przypadki zespołu mielodysplastycznego w następstwie leczenia znakowanymi analogami somatostatyny [65].

Chemioterapia

Chemioterapia jest rzadko stosowanym leczeniem systemowym w przypadku guzów neuroendokrynnych ze względu na jej małą skuteczność w tej grupie nowotworów (poniżej 30% odpowiedzi na leczenie) [2, 66]. Jednak w przypadku guzów neuroendokrynnych trzustki, szczególnie guzów nisko zróżnicowanych, chemioterapia jest skuteczna nawet w 40–70% przypadków [66, 67]. Najczęs-

ciej stosowane schematy to streptozocyna z dokсорubicyną lub 5-fluorouracyłem — wykorzystywane najczęściej w przypadku nieoperacyjnych NET trzustki o niskiej do średniej aktywności proliferacyjnej (Ki67 — 3–20%), kiedy podawana uprzednio bioterapia nie przynosi oczekiwanych efektów [2, 15, 66, 67]. Odpowiedź na leczenie w postaci redukcji objawów i/lub stabilizacji wzrostu guza bądź zmniejszenia jego rozmiarów obserwuje się u 20–35% pacjentów [2, 15, 66, 67]. Kolejnym, stosowanym w przypadku nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynnych trzustki (Ki67 powyżej 20%), schematem jest połączenie cisplatyny i etopozydu — odpowiedź na leczenie obserwuje się w około 50% przypadków [2, 15, 66, 67]. Dakarbazyna jest lekiem zalecanym również w nisko zróżnicowanych rakach neuroendokrynnych trzustki, gdy bioterapia i chemioterapia z zastosowaniem streptozocyny nie przyniosły rezultatu [2, 15, 66, 67]. Prowadzone są również próby wykorzystania nowych schematów chemioterapii z zastosowaniem temozolomidu, oksaliplatyny oraz kapecytabiny [66, 68, 69]. Badanie NET01-UK NET to kończące się aktualnie randomizowane badanie II fazy, w którym porównuje się skuteczność dwóch schematów chemioterapii — kapecytabina/streptozocyna oraz kapecytabina/streptozocyna/cisplatyna stosowanych u pacjentów z rozsianymi/nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi typu *foregut*, guzami trzustki oraz w przypadkach, gdy ognisko pierwotne jest nieznane [66]. Wyniki tego badania mają stać się podstawą do tworzenia kolejnych badań klinicznych pod kątem właściwego doboru terapii systemowej w guzach neuroendokrynnych [66].

Leczenie w zależności od stopnia zaawansowania guza neuroendokrynnego trzustki

Należy podkreślić, że niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu zawsze, jeśli jest ono tylko możliwe, leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne [2, 55, 56]. Ponadto w przypadku guzów hormonalnie czynnych przebiegających z charakterystycznymi objawami klinicznymi stosuje się dodatkowo leczenie objawowe [2].

Guzy typu *insulinoma*:

- diazoksyd — 50–300 mg/dobę, maksymalnie 600 mg na dobę. Diazoksyd hamuje wydzielanie insuliny poprzez wpływ na kanał potasowy komórek beta wysp trzustkowych. Działania niepożądane związane z jego stosowaniem to przede wszystkim obrzęki wynikające z retencji sodu (wymagające często dodatkowo podaży diuretyków), podrażnienie błony śluzowej żołądka, hirsutyzm;
- werapamil, fenytoina, glikokortykosteroidy — stosowane również w celu kontroli glikemii;
- analogi somatostatyny — mogą być bezpiecznie podawane u pacjentów, u których komórki guza wykazują

ekspresję receptorów somatostatynowych typu 2, u pozostałych chorych leki te mogą nasilać hipoglikemię.

Guzy typu *gastrinoma*:

- inhibitory pompy protonowej — najczęściej omeprazol 60–120 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, nie zaleca się podawania antagonistów receptora H2.

Guzy typu *glucagonoma*:

- analogi somatostatyny — preparaty krótkodziałające stosuje się jako przygotowanie do leczenia operacyjnego, w przypadku rozsiewu procesu nowotworowego zaleca się preparaty długodziałające.

Guzy typu *somatostatinoma*:

- analogi somatostatyny.

Postępowanie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu

1. Guzy typu WDET (*well differentiated neuroendocrine tumours*), NET G1 według klasyfikacji WHO 2010 — guzy niezłośliwe histopatologicznie i klinicznie (Ki67 poniżej 2%):
 - guzy z objawami klinicznymi — analogi somatostatyny i/lub leczenie objawowe jak wyżej;
 - guzy przebiegające bez objawów klinicznych — obserwacja, jeżeli dochodzi do zwiększenia rozmiarów guza — analogi somatostatyny.
2. Guzy typu WDEC (*well differentiated endocrine carcinoma*), NET G2 według klasyfikacji WHO 2010 — guzy o niepewnym przebiegu klinicznym (Ki67 — 2–20%):
 - bioterapia — analogi somatostatyny;
 - radioterapia izotopowa;
 - chemioterapia.

W przypadku progresji choroby nowotworowej po 6 miesiącach do 1 roku pomimo stosowanego leczenia — streptozocyna (STZ) i 5-fluorouracyl (5-FU). W przypadku przeciwwskazań do 5-fluorouracylu — streptozocyna i dokсорubicyna.

W razie progresji, braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych chemioterapii:

 - w przypadku dodatniego wyniku scyntygrafii receptorowej — leczenie analogami somatostatyny lub leczenie radioizotopowe;
 - w przypadku ujemnego wyniku scyntygrafii receptorowej — chemioterapia jak w guzach nisko zróżnicowanych.
3. Guzy typu PDEC (*poorly differentiated endocrine carcinoma*), NEC według klasyfikacji WHO 2010 — przebieg zwykle bardziej agresywny i gorsze rokowanie niż w nowotworach neuroendokrynnych o wyższym stopniu zróżnicowania (Ki67 powyżej 20%):
 - chemioterapia — cisplatyna i etopozyd;
 - w razie progresji mimo stosowanej chemioterapii — leczenie objawowe, paliatywne.

4. Guzy mieszane egzokrynno-endokrynne — mieszany rak gruczołowo-neuroendokrynnny według klasyfikacji WHO 2010 — należy jeszcze raz podkreślić, że w przypadkach nowotworów o utkaniu mieszanym decydujące znaczenie ma komponenta gruczołowa. Pacjentów z nowotworami o takim utkaniu powinno się kwalifikować do leczenia według kryteriów obowiązujących dla chorych z rakiem gruczołowym trzustki.

Terapia celowana — nowe możliwości

Komórki guzów neuroendokrynnych, w tym guzów neuroendokrynnych trzustki, wykazują ekspresję różnych czynników wzrostu oraz ich receptorów, takich jak: śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu płytek krwi (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i jego receptor (PDGFR), czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor*) i jego receptor (IGF-1R) oraz receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [66]. Wiele receptorów wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej [66]. Stwarza to nowe możliwości terapii ukierunkowanej na wymienione powyżej czynniki wzrostu oraz ich receptory. Interesujące wydają się wyniki badań z zastosowaniem inhibitora kinaz tyrozynowych — sunitynibu (z aktywnością przeciwko VEGFR typu 1, 2 i 3, PDGFR α i β), w tym badania trzeciej fazy, w których porównywano działanie sunitynibu z placebo u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, u których zaobserwowano progresję w ciągu 6 miesięcy od uprzednio stosowanego leczenia — stwierdzono, że średni czas przeżycia wolnego od progresji wynosił 11,1 miesiąca w grupie leczonej oraz 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej placebo [66, 70]. Bardzo obiecujące są również wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), do których należy ewerolimus [66]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hamuje on proliferację oraz aktywuje apoptozę komórek guzów neuroendokrynnych [66, 71]. Oceniano również skuteczność leku ewerolimus w połączeniu z długodziałającym analogiem somatostatyny (badanie II fazy); u 8 spośród 30 pacjentów z PNT obserwowano częściową odpowiedź [66, 72]. W badaniu II fazy RADIANT-1 porównywano skuteczność leku ewerolimus podawanego samodzielnie oraz w kombinacji z długodziałającym analogiem somatostatyny u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki z progresją po stosowanej uprzednio chemioterapii — obserwowano lepszą odpowiedź (zmniejszenie wielkości guza i stabilizacja choroby) w przypadku stosowania dwóch leków (84,4% w grupie

pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz analog somatostatyny vs. 77% w grupie leczonej wyłącznie inhibitorem kinazy mTOR), dłuższy był również czas przeżycia wolnego od progresji (16,7 miesiąca vs. 9,7 miesiąca) [66, 72]. W lutym 2011 roku opublikowano również wyniki badania RADIANT-3, w którym obserwowano dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki otrzymujących ewerolimus w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo (11 miesięcy vs. 4,6 miesiąca) [73].

Przedstawione powyżej wyniki badań pokazują, że przy zastosowaniu terapii celowanej można kontrolować nie tylko objawy chorobowe często towarzyszące guzom neuroendokrynnym trzustki, ale również wzrost guza i hamować postęp choroby nowotworowej, a nawet doprowadzić do jej remisji. Chociaż leczenie chirurgiczne pozostaje nadal najbardziej radykalną, przynajmniej w części przypadków, metodą leczenia, to zarówno terapia radioizotopowa, nowe badane modele chemioterapii, jak i terapia celowana, stwarzają szansę na zahamowanie postępu procesu nowotworowego oraz wydłużenie czasu przeżycia również u chorych z zaawansowanym w chwili rozpoznania procesem nowotworowym.

Podsumowanie

Podsumowując, należy jeszcze raz podkreślić rosnącą częstość występowania guzów neuroendokrynnych trzustki. Chociaż ich przebieg jest zwykle mniej agresywny niż raka gruczołowego trzustki, to rokowanie w dużej mierze zależy oczywiście od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Stąd ogromny nacisk kładzie się na rozwój metod stosowanych w diagnostyce guzów neuroendokrynnych — zarówno diagnostyce histopatologicznej i immunohistochemicznej, jak i biochemicznej i obrazowej (obrazowanie anatomiczne oraz metaboliczne), ponieważ odpowiednie rozpoznanie histopatologiczne oraz ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej warunkują dalsze decyzje terapeutyczne. Postęp widoczny jest również w zakresie metod terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do wykorzystania charakterystycznych cech komórek guzów neuroendokrynnych, takich jak ekspresja receptorów somatostatynowych. Obiecujące są także wyniki kolejnych badań klinicznych z zastosowaniem leczenia celowanego ukierunkowanego na hamowanie angiogenezy nowotworowej, indukcję apoptozy oraz hamowanie proliferacji komórek guza, jak również nowych schematów chemioterapii systemowej. Jest to bardzo istotne szczególnie dla pacjentów, u których rozpoznanie nowotworu neuroendokrynnego trzustki nastąpiło w momencie, kiedy ze względu na nieresekcyjny charakter ogniska pierwotnego lub rozsiew nowotworowy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie przynosi spodziewanych rezultatów.

Piśmiennictwo

- Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekommendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 41–106.
- Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp. Guzy endokrynnie trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 68–86.
- Nasierowska-Guttmeier A. Nowa klasyfikacja NET. *Oncoreview* 2011; 1: 41–47.
- Eriksson B., Arnberg H., Lindgreen P.G. i wsp. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J. Intern. Med.* 1990; 228: 103–113.
- Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
- Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. i wsp. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 61–72.
- Maggard M.A., O'Connell J.B., Ko C.Y. Updated population-based review of carcinoid tumours. *Ann. Surg.* 2004; 240: 117–122.
- Yao J.C., Hassan M., Phan A. i wsp. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of nad prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063–3072.
- Falconi M., Plockinger U., Kwekkeboom D.J. i wsp. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
- O'Toole D., Salazar R., Falconi M. i wsp. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189–195.
- Steinmüller T., Kianmanesh R., Falconi M. i wsp. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro)endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62.
- Rindi G., de Herder W.W., O'Toole D., Wiedenmann B. Consensus Guidelines for the Management of patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: Why Such Guidelines and How We Went about it. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 155–157.
- Ramage J.K., Goretzki P.E., Manfredi R. i wsp. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31–39.
- Kloppel G., Rindi G., Anlauf M., Perren A., Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2007; 451: 9–27.
- Kloppel G., Couvelard A., Perren A. i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162–166.
- Kvols L.K., Brendtro K.L. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Guidelines. *Pancreas* 2010; 39: 705–706.
- Maroun J., Kocha W., Kvols L. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian Carcinoid. *Expert. Group. Curr. Oncol.* 2006; 13: 67–76.
- Oberg K., Akerstrom G., Rindi G., Jelic S., ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 223–227.
- Washington M.K., Tang L.H., Berlin J. i wsp. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Colon and Rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 176–180.
- Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. i wsp. Histologic typing of Endocrine Tumours. WHO International Classification of Tumours. Springer-Verlag, Heidelberg 2000.
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (red.). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon 2010: 13–14.
- Rindi G., Kloppel G., Althmann H. i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumours: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395–401.
- Rindi G., Kloppel G., Couvelard A. i wsp. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumours: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch.* 2007; 451: 757–762.
- Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. i wsp. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging System. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
- Kloppel G., Rindi G., Perren A. i wsp. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastroin-

- testinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456: 595–597.
27. Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D. i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 15–27.
28. Zimmer T., Stolzel U., Bader M. i wsp. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562–568.
29. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1–16.
30. Gouya H., Vignaux O., Augui J. i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 987–992.
31. Sugiyama M., Nobutsugu A., Yumi I. i wsp. Differential diagnosis of benign versus malignant non-functioning islet cell tumours of the pancreas: the roles of EUS and ERCP. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 115–119.
32. Voss M., Hammel P., Molas G. i wsp. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244–249.
33. Hocke M., Schulze E., Gottschalk P. i wsp. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 246–250.
34. Norton J.A., Sigel B., Baker A.R. i wsp. Localization of an occult insulinoma by intraoperative ultrasonography. *Surgery* 1985; 97: 381–384.
35. Ćwikła J.B., Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. *Przegl. Gastroenterol.* 2006; 1: 31–44.
36. Reubi J.C., Shar J.C., Waser B. i wsp. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 273–282.
37. Öberg K., Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19: 265–276.
38. Cholewinski W., Tarkowska A. Ligandy receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii radioizotopowej w onkologii. *Nowotwory* 2002; 52: 227–234.
39. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H. i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993; 20: 716–731.
40. Guillermet-Guibert J., Lahlou H., Pyronnet S. i wsp. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 535–551.
41. Hubalewska-Dydejczyk A., Fross-Baron K., Mikolajczak R. i wsp. (99m)Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006; 33: 1123–1133.
42. Reubi J.C., Waser B., Schaefer J.C. i wsp. Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 836–846.
43. Reubi J.C., Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 781–793.
44. de Herder W.W., Kwekkeboom D.J., Valkema R. i wsp. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 132–136.
45. Gabriel M., Muehlechner P., Decristoforo C. i wsp. 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005; 49: 237–244.
46. Benjegård S.A., Forsell-Aronsson E., Wängberg B. i wsp. Intra-operative tumour detection using ¹¹¹In DTPA-D-Phe-octreotide and scintillation a detector. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 1456–1462.
47. Adams S., Baum R.P. Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors. *Q. J. Nucl. Med.* 2000; 44: 59–67.
48. Hubalewska-Dydejczyk A., Kulig J., Szybiński P. Radio-guided surgery (RGS) with the use of 99mTc-EDDA/HYNIC]octreotate in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract (GEP–NET). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34: 1545–1555.
49. Norton J.A. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 182–184.
50. d'Amico A., Szczucka K., Borys D. i wsp. SPECT-CT fusion: a new diagnostics tool for endocrinology. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 71–74.
51. Schillaci O., Corleto V.D., Annibale B. i wsp. Single photon emission computer tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastro-entero pancreatic tumours. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 31: 186–189.
52. Rufini V., Calgani M.L., Baum R.P. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.* 2006; 36: 228–247.
53. Anderson C.J., Dehdashti F., Cutler P.D. i wsp. ⁶⁴Cu-TETA-Octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 213–221.
54. Christ E., Wild D., Forrer F. i wsp. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4398–4405.
55. Dralle H., Krohn S.L., Karges W. i wsp. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World. J. Surg.* 2004; 28: 1248–1260.
56. Kazanjian K.K., Reber H.A., Hines O.J. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch. Surg.* 2006; 141: 765–769.
57. Modlin I.M., Pavel M., Kidd M., Gustafsson B.I. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 169–188.
58. Öberg K., Kvols L., Caplin M. i wsp. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966–973.
59. Hofland L.J., van der Hoek J., Feelders R. i wsp. Pre-clinical and clinical experiences with novel somatostatin ligands: advantages, disadvantages and new prospects. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 36–42.
60. Kwekkeboom D.J., Mueller-Brand J., Paganelli G. i wsp. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 62–66.
61. Gabriel M., Andergassen U., Putzer D. i wsp. Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 54: 92–99.
62. Kaemmerer D., Prasad V., Daffner W. i wsp. Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 5867–5870.
63. Rolleman E.J., Melis M., Valkema R., Boerman O.C., Krenning E.P., de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 1018–1031.
64. Valkema R., Pauwels S.A., Kvols L.K. i wsp. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with 90Y-DOTA0,Tyr3-octreotide and 177Lu-DOTA0,Tyr3-octreotate. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 83–91.
65. Rolleman E.J., Krenning E.P., Bernard B.F. i wsp. Long-term toxicity of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in rats. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34: 219–227.
66. Basu B., Sirohi B., Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17: 75–90.
67. Arnold R., Rinke A., Schmidt C. i wsp. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: chemotherapy. *Best Practice & Research. Baillieres Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 649–656.
68. Bajetta E., Catena L., Procopio G. i wsp. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 59: 637–642.
69. Kulke M.H., Stuart K., Enzinger P.C. i wsp. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 401–406.
70. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. i wsp. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513. Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1082.
71. Zitzmann K., De Toni E.N., Brand S. i wsp. The novel mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) induces antiproliferative effects in human pancreatic neuroendocrine tumour cells. *Neuroendocrinology* 2007; 85: 54–60.
72. Yao J., Phan A., Chang D. i wsp. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumours: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4311–4318.
73. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. i wsp. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 69–76.
74. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. i wsp. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.